

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | | |
|--|--|----|---|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, 7/06 | | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 98/24407 |
| | | | (43) Date de publication internationale: 11 juin 1998 (11.06.98) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02084 | | | (81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |
| (22) Date de dépôt international: 19 novembre 1997 (19.11.97) | | | |
| (30) Données relatives à la priorité: 96/15046 6 décembre 1996 (06.12.96) FR | | | |
| (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). | | | |
| (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DURANTON, Albert [FR/FR]; 7, rue Jacques Kablé, F-75018 Paris (FR). PRUCHE, Francis [FR/FR]; 5, Villa Moncalm, F-75018 Paris (FR). | | | |
| (74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - DPI, 90, rue du Général Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR). | | | Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues. |
| (54) Title: USE OF PARACETAMOL AS DEPIGMENTING AGENT | | | |
| (54) Titre: UTILISATION DU PARACETAMOL COMME AGENT DEPIGMENTANT | | | |
| (57) Abstract | | | |
| <p>The invention concerns the use of paracetamol in a composition as depigmenting and/or bleaching agent for human skin, hairs and/or hair, and a depigmenting composition containing paracetamol. It also concerns a method for depigmenting and/or bleaching the skin, hairs and/or hair, which consists in applying on human skin, hairs and/or hair a composition containing paracetamol.</p> | | | |
| (57) Abrégé | | | |
| <p>L'invention se rapporte à l'utilisation du paracétamol dans une composition comme agent dépigmentant et/ou blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux, ainsi qu'à une composition dépigmentante contenant du paracétamol. Elle se rapporte également à un procédé de dépigmentation et/ou de blanchissement de la peau, des poils et/ou des cheveux, consistant à appliquer sur la peau humaine, les poils et/ou les cheveux une composition comprenant le paracétamol.</p> | | | |

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LI | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TC | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Bразил | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CJ | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroun | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakhstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

Utilisation du paracétamol comme agent dépigmentant

La présente invention se rapporte à l'utilisation du paracétamol comme agent dépigmentant ou blanchissant dans une composition cosmétique et/ou dermatologique, ainsi qu'à une composition dépigmentante et/ou blanchissante contenant le paracétamol.

La couleur de la peau humaine est fonction de différents facteurs et notamment des saisons de l'année, de la race et du sexe, et elle est principalement déterminée par la nature et la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules spécialisées qui par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine. En outre, à différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une hétérogénéité. Ces taches sont dues aussi à une concentration importante de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau.

De la même manière, la couleur des poils et des cheveux est due à la mélanine, lorsque les poils ou les cheveux sont foncés, certaines personnes désirent voir ceux-ci plus clairs. Ceci est particulièrement intéressant pour les poils qui sont moins visibles lorsqu'ils sont clairs que lorsqu'ils sont foncés.

Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

Tyrosine ---> Dopa ---> Dopaquinone ---> Dopachrome ---> Mélanine

La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine : oxygen oxydo-reductase EC 1,14,18,1) est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de

réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) grâce à son activité hydroxylase et la réaction de transformation de la Dopa en dopaquinone grâce à son activité oxydase. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous
5 l'action de certains facteurs biologiques.

Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en
10 inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut alors être bloquée et ainsi assurer la dépigmentation.

15 Les substances les plus utilisées en tant que dépigmentants sont plus particulièrement l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de leur toxicité, ce qui peut rendre leur
20 emploi délicat, voire dangereux. Cette toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.

25 Ainsi, l'hydroquinone est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux auteurs.

On a ainsi cherché des substances qui n'interviennent pas dans le mécanisme
30 de la mélanogénèse mais qui agissent en amont sur la tyrosinase en empêchant son activation et sont de ce fait beaucoup moins toxiques. On

utilise couramment comme inhibiteur de l'activation de la tyrosinase l'acide kojique qui complexe le cuivre présent dans le site actif de cette enzyme. Malheureusement, ce composé peut provoquer des réactions d'allergie ("Contact allergy to kojic acid in skin care products", Nakagawa M. et al., in
5 Contact Dermatitis, Jan. 95, Vol 42 (1), pp.9-13). Ce composé est également instable en solution, ce qui complique quelque peu la fabrication de la composition.

L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant
10 une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire
15 bénigne, telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations ou dépigmentations accidentelles, éventuellement dues à la photosensibilisation ou à la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines leucodermies, telles que le vitiligo. Pour ces dernières (les cicatrisations
20 pouvant aboutir à une cicatrice donnant à la peau un aspect plus blanc et les leucodermies), à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

Aussi, il subsiste le besoin d'un nouvel agent blanchissant de la peau humaine,
25 des poils et/ou des cheveux à action aussi efficace que ceux connus, mais n'ayant pas leurs inconvénients, c'est-à-dire qui soit non irritant, non toxique et/ou non allergisant pour la peau et stable dans une composition.

La demanderesse a trouvé de manière inattendue que le paracétamol
30 présentait la propriété d'inhiber la tyrosinase, et donc la synthèse de la mélanine, et pouvait ainsi agir efficacement sur la pigmentation et les taches de

la peau ou sur la pigmentation des poils et/ou des cheveux sans une quelconque toxicité.

Le paracétamol est le N-(4-hydroxyphenyl)acétamide (ou acétaminophène).

5

Il est connu depuis de nombreuses années comme agent antipyrétique et analgésique. Toutefois personne jusqu'à ce jour n'avait envisagé de l'utiliser comme agent dépigmentant.

10 La présente invention a donc pour objet l'utilisation du paracétamol dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

15 La présente invention a aussi pour objet l'utilisation du paracétamol dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

En effet, sans vouloir se lier à une quelconque théorie de l'invention, il semble
20 que le paracétamol agit non pas comme substrat de la tyrosinase, mais comme un inhibiteur des activités hydroxylase et oxydase de la tyrosinase.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation du paracétamol dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau
25 humaine, des poils ou des cheveux.

La présente invention a aussi pour objet une composition dépigmentante ou blanchissante, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, du paracétamol. Cette
30 composition est plus particulièrement destinée à un usage topique sur la peau et/ou ses phanères (cheveux, poils et ongles).

La présente invention se rapporte également à un procédé cosmétique et/ou dermatologique de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux consistant à appliquer sur la peau, les poils ou les
5 cheveux une composition selon l'invention.

La composition selon l'invention est appropriée pour une utilisation topique et contient donc un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, les poils ou les cheveux.

10

Le paracétamol peut être notamment présent en une quantité allant de 0,01 à 10 % et de préférence de 0,3 à 3 % du poids total de la composition.

La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes
15 galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des
20 nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une
25 pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau ou sur les cheveux sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage. Elle peut également être sous une forme de shampoings ou après-shampoings. Elle peut enfin se
30 présenter sous forme de patch.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les
5 filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans
10 les nanoparticules.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les
15 émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

20 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées
25 (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut
30 citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le

stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les
5 copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

10

Comme actifs, on peut utiliser notamment les polyols (glycérine, propylène glycol), les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants (acide salicylique et ses dérivés, alpha-hydroxyacides, acide ascorbique et ses dérivés), les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants et leurs
15 mélanges. On peut également associer le paracétamol à d'autres agents dépigmentants, tels que l'acide kojique ou l'hydroquinone et ses dérivés, ce qui permet d'utiliser ces derniers à des doses moins toxiques pour la peau. En cas d'incompatibilité, ces actifs et/ou le paracétamol peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des
20 nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

La composition est généralement appliquée sur la partie (peau ou muqueuses) à traiter, puis peut être éventuellement maintenue en position par une pièce
25 (patch) adhésive. La pièce adhésive peut permettre une occlusion partielle ou totale de la composition sur la partie à traiter. On peut par exemple utiliser, comme pansement adhésif, le produit Tegaderm® vendu par les Laboratoires 3M Santé ou, comme pièce adhésive, le produit Finn Chambers® vendu par la société Promédica.

30

Tests :

- Des tests ont mis en évidence l'activité du paracétamol comme inhibiteur de la tyrosinase par évaluation de ses effets inhibiteurs sur l'activité tyrosine hydroxylase et sur l'activité dopa-oxydase de la tyrosinase de champignons.

5

Selon ce test, on suit par spectrométrie visible à 475 nm la quantité de dopachrome formée (produit intermédiaire avant les réactions d'oxydation non enzymatiques aboutissant à la formation de mélanine) en fonction du temps. Ces réactions sont catalysées in vitro par la tyrosinase de champignons (5µg à 10 3400 unités/mg, vendue par Sigma) en présence d'une part de 250µM de L-tyrosine (figure 1) et d'autre part de 250µM de L-dopa (figure 2) avec 100µM de paracétamol.

Le milieu réactionnel utilisé pour réaliser ce test correspond à 1 ml d'une 15 solution de tampon phosphate (Dulbecco's PBS) à pH = 7,4. Pour le témoin, la quantité d'inhibiteur a été remplacée par le même tampon phosphate à pH = 7,4. Le zéro des courbes a été également étalonné à l'aide du tampon phosphate.

20 Les courbes présentées sur les figures 1 et 2 ont été tracées en suivant, en ordonnée, la densité optique obtenue par la dopachrome formée en fonction du temps indiqué en abscisse et exprimé en secondes. Les courbes (a) (ou représentés par •) sont relatives au témoin et les courbes (b) (ou représentés par x) sont relatives au paracétamol.

25

En comparant les deux courbes d'une même figure, on voit nettement que la présence de paracétamol entraîne un net ralentissement de la quantité de dopachrome formée au cours du temps, ce qui signifie que le paracétamol présente un effet d'inhibition de la tyrosinase.

30

- Par ailleurs, il a été réalisé le spectre d'absorption entre 190nm et 540nm pour suivre une éventuelle réaction du paracétamol avec la tyrosinase. Dans les mêmes conditions que précédemment avec des concentrations en paracétamol qui sont ici de 1mM et 100µM et avec un temps d'incubation de 2 heures à 5 30°C, on n'observe aucune modification de la densité optique par rapport au témoin. Ce qui permet de dire que le paracétamol est un très mauvais substrat de la tyrosinase.

L'invention va maintenant être illustrée à l'aide des exemples qui suivent. Les 10 concentrations sont données en pourcentage en poids.

Exemple 1 : Crème traitante

| | | |
|----|---|-----------|
| | - Alcool cétylique | 1,05 % |
| 15 | - Stéarate de PEG-20 (Myrj 49 vendu par la société ICI) | 2 % |
| | - Cyclométhicone | 6 % |
| | - Paracétamol | 0,5 % |
| | - Carbomer | 0,6 % |
| | - Glycérine | 3 % |
| 20 | - Triéthanolamine | 1 % |
| | - Conservateurs | 0,5 % |
| | - Eau déminéralisée | qsp 100 % |

La crème obtenue utilisée en application quotidienne, permet d'obtenir un 25 blanchiment de la peau.

Exemple 2 : Gel traitant

| | | |
|----|--------------------|------|
| 30 | - Propylène glycol | 10 % |
| | - Alcool éthylique | 40 % |

10

| | | | |
|---|---------------------|---------|---|
| | - Glycérine | 3 | % |
| | - Paracétamol | 0,5 | % |
| | - Conservateurs | 0,15 | % |
| | - Parfum | 0,15 | % |
| 5 | - Eau déminéralisée | qsp 100 | % |

Le gel obtenu peut être utilisé quotidiennement et est apte à dépigmenter la peau.

10

Exemple 3 : Stick traitant

| | | | |
|----|--------------------------------|---------|---|
| | - Cire de Carnauba | 5 | % |
| | - Ozokerite | 7 | % |
| 15 | - Lanoline | 6 | % |
| | - Dioxyde de titane (pigments) | 20 | % |
| | - Amidon de riz (charge) | 7 | % |
| | - EDTA | 0,1 | % |
| | - Paracétamol | 2 | % |
| 20 | - Perhydrosqualène | qsp 100 | % |

Le stick obtenu, utilisé sur les taches pigmentaires, permet de les atténuer voire de les faire disparaître.

25 Exemple 4 : Patch dépigmentant :

Le patch auto-adhésif contient 1% de paracétamol immobilisé.

Le patch est appliqué quotidiennement le soir sur une zone à dépigmenter comme les taches pigmentaires.

30

Exemple 4 :

Mise en évidence de l'effet dépigmentant par voie topique sur la peau d'une composition comprenant du paracétamol

5 Composition :

Paracétamol à 5% en poids par volume d'une solution constituée par : eau (22g), propylène glycol (23g) et alcool (55g).

10 Le traitement consiste à appliquer sur deux surfaces d'avant-bras de 1cm² préalablement rasées 50µl de la composition d'une part (zone "paracétamol") et 50µl du véhicule (solution mentionnée ci-dessus sans le paracétamol) (zone "véhicule") d'autre part, et ceci matin et soir pendant plus d'un mois (du 17 octobre au 23 novembre). Cette application se fait à l'aide d'une pipette, on attend 10 secondes de contact avant de masser légèrement jusqu'à séchage
15 de la surface.

Le 19 novembre, on irradie les surfaces de peau préalablement traitées, soit par la composition, soit par le véhicule, avec des rayonnements UV-B pendant 6 minutes (environ 1 M.E.D.). On irradie également deux surfaces de la peau
20 rasée non traitée adjacentes aux deux autres zones qui servent de témoin (zone "témoin").

On suit la colorimétrie (colorimètre Minolta CR200®) pendant 4 jours de ces zones (le jour 0 correspondant au 19 novembre).

25 Trois domaines de colorimétrie sont pris en compte. Ainsi, de manière schématique, L, qui est la luminance, correspond à la clarté de la peau (plus L est grand, plus la peau est claire), A correspond à la rougeur de la peau (due notamment à l'érythème post-UV-B), B correspond à la couleur jaune de la peau (plus B est grand, plus il y a pigmentation mélanique).

La figure 3 représente la différence de luminance de la zone "paracétamol" (c) d'une part, de la zone "véhicule" (d) d'autre part avec la zone "témoin" correspondante en fonction du temps (exprimé en jour : nov correspond à novembre).

5

La figure 4 représente la différence de rougeur de la zone "paracétamol" (c) d'une part, de la zone "véhicule" (d) d'autre part avec la zone "témoin" correspondante en fonction du temps (exprimé en jour).

10 La figure 5 représente la différence de jaune de la zone "paracétamol" (c) d'une part, de la zone "véhicule" (d) d'autre part avec la zone "témoin" correspondante en fonction du temps (exprimé en jour).

On s'aperçoit que, dans ces trois domaines de colorimétrie, la zone
15 "paracétamol" correspond bien à une peau dépigmentée par rapport à la zone "véhicule".

REVENDICATIONS

1. Utilisation du paracétamol dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.
2. Utilisation du paracétamol dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.
3. Utilisation du paracétamol dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.
4. Composition dépigmentante ou blanchissante, caractérisée en ce qu'elle comprend, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, du paracétamol.
5. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle est destinée à un usage topique sur la peau et/ou ses phanères.
6. Utilisation et composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le paracétamol est présent en une quantité allant de 0,01 à 10 % du poids total de la composition.
7. Utilisation et composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que le paracétamol est présent en une quantité allant de 0,3 à 3 % du poids total de la composition.

8. Utilisation et composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend en outre, au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques et/ou desquamants, anti-inflammatoires, apaisants, autres agents dépigmentants et leurs mélanges.

5

9. Utilisation et composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le paracétamol et/ou l'actif est encapsulé dans des sphérules.

10. Procédé cosmétique de dépigmentation et/ou blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition décrite selon l'une des revendications précédentes 4 à 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K7/48 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | WO 95 24179 A (PROCTER & GAMBLE) 14 September 1995 see page 11, line 21; claims 1-10 ----- | 1-10 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 1998

Date of mailing of the international search report

14/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02084

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9524179 A | 14-09-95 | AU 1982595 A | 25-09-95 |
| | | CA 2185231 A | 14-09-95 |
| | | CN 1145582 A | 19-03-97 |
| | | CZ 9602673 A | 12-03-97 |
| | | EP 0748203 A | 18-12-96 |
| | | JP 9510208 T | 14-10-97 |
| <hr/> | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l' ☐ Je internationale No

PCT/FR 97/02084

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 A61K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| A | WO 95 24179 A (PROCTER & GAMBLE) 14 septembre 1995 voir page 11, ligne 21; revendications 1-10 ----- | 1-10 |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 avril 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/04/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De la recherche internationale No

PCT/FR 97/02084

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9524179 A | 14-09-95 | AU 1982595 A | 25-09-95 |
| | | CA 2185231 A | 14-09-95 |
| | | CN 1145582 A | 19-03-97 |
| | | CZ 9602673 A | 12-03-97 |
| | | EP 0748203 A | 18-12-96 |
| | | JP 9510208 T | 14-10-97 |
| ----- | | | |